Module de génétique

Dr Boudiaf Benaferi R.

LES EXCEPTIONS AUX LOIS DE MENDEL

1-HEREDITE MITOCHONDRIALE

Des anomalies de l'ADN mitochondrial sont responsables d'un certain nombre de maladies qui sont transmises par la mère car c'est les mitochondries présentent dans l'ovocyte qui sont transmises à la descendance.

Les maladies mitochondriales sont des maladies en rapport avec un trouble de la chaîne respiratoire mitochondriale, secondaire à une mutation de l'ADN mitochondrial.

Les organes préférentiellement atteints sont ceux qui nécessitent beaucoup d'énergie : le système nerveux et les muscles.

Critères de reconnaissance :

► Dans une fratrie, tous les enfants sont atteints, ayant hérité la maladie de leur mère (le plus souvent à des degrés variables).

► Seules les filles de la fratrie transmettent la maladie à tous leurs enfants.

► Les garçons atteints ne transmettent pas la maladie à leur descendance.

REMARQUE :

Dans certains cas la transmission n'est pas aussi évidente ; une mère atteinte peut avoir des enfants sains.

La maman peut présenter dans ces cellules une mosaïque de mitochondries normales

et mitochondries portant un gène muté donc tous les ovocytes n'auront pas le même type de mitochondries.

Ce qui explique aussi la variabilité d'expression de la maladie dans une même fratrie.

Exemples de maladies mitochondriales :

►MALADIE DE LEBER (neuropathie optique)

Elle survient chez l'adulte jeune et atteint plus les hommes que les femmes.

Elle débute par une perte de la vision centrale pouvant aller jusqu'à la cécité totale (atrophie optique).L'atteinte est bilatérale. On peut avoir des troubles de la conduction cardiaque, une cyphose, une surdité et des troubles de l'équilibre.

►SYNDROME DE PEARSON

C'est une maladie multi viscérale rare (une centaine de cas répertoriés), elle associe une anémie sévère aplasique et une insuffisance pancréatique exocrine. La mort survient dans la petite enfance.

2-EMPREINTE PARENTALE

Dans un nombre considérable de maladies génétiques, l'expression d'une maladie dépend du fait que le gène délétère soit transmis par le père ou par la mère. Ce type de gènes est fonctionnellement HAPLOÏDE c'est des gènes « SOUMIS A EMPREINTE ».

L'exemple le plus classique qui élucide l'empreinte parentale est : LE SYNDROME DE PRADER WILLI ET LE SYNDROME D'ANGELMAN.

Ce sont deux syndromes complètement différents qui résultent de la même mutation ; Le plus souvent UNE MICRODELETION AU NIVEAU DE 15q1.

►Le syndrome de Prader Willi :

La prévalence est de 1/ 20 000 à 1/ 25 000. Les deux sexes sont atteints de façon égale

Les signes cliniques les plus importants sont : une obésité importante avec hyperpahgie ,une petite taille,un hypogonadisme, une acromicrie , une puberté absente ou incomplète avec un déficit intellectuel modéré.

Ce syndrome survient lorsque le gène muté est hérité du père.

►Le syndrome d'Angelman :

Survient quand la mutation est héritée de la mère.

La prévalence est de 1/12 000 à 1/20 000.Les deux sexes sont atteints de façon égale.

Les signes cliniques sont : une hypopigmentation, une déficience mentale sévère,un retard du développement moteur,une absence de langage, une ataxie avec une démarche raide et saccadée ainsi qu'un rire inapproprié et des périodes d'hyperexcitabilité. C'est le syndrome de « la poupée joyeuse ».

3-CAS PARTICULIER DU SYNDROME DE L'X FRAGILE

►Première cause de retard mental héréditaire.

►Hérédité liée à l'X mais le mode de transmission est complexe:

→ 80 % des garçons porteurs sont atteints (pénétration incomplète?)

→ 30 % des filles conductrices ont un retard mental.

→ Pas de cas sporadiques : la mère d'un garçon atteint est conductrice obligatoire.

→ Les femmes conductrices n'ont pas le même risque d'avoir un enfant atteint selon:

-leur place dans la généalogie.

-leur phénotype (malade ou non).

Il n'y a pas de transmission d'un allèle normal à la mutation complète.

Si l'allèle maternel est prémuté, il est transmis soit en prémutation plus ample ou en mutation complète.

Par contre l'allèle paternel prémuté est une mutation stable qui n'évolue pas lors des générations.

QUELQUES DEFINITIONS

PLEITROPIE :

C'est la capacité d'un gène de déterminer plusieurs caractères. Si ce gène est délétère, il va entrainer des signes pathologiques à différents niveaux de l'organisme.

► exp: SYNDROME DE MARFAN (Maladie Autosomique Dominante):

C'est une dystrophie héréditaire du tissu conjonctif due a un seul gène morbide qui entraine une grande taille, une cyphoscoliose, des luxations des hanches, des cardiopathies, une hyperlaxité ligamentaire….

POLYALLELISME :

C'est lorsqu'un gène est représenté par plus de deux allèles.

Exp : système sanguin ABO.

POLYGENIE :

C'est quand un caractère est contrôlé par plusieurs gènes.

Exp de maladies polygéniques: diabète, hypertension artérielle.

DIHYBRIDISME :

C'est l'étude de la transmission de deux caractères correspondants à deux gènes différents qu'ils soient sur le même chromosome ou sur deux chromosomes différents. De même le polyhybridisme est l'étude de la transmission de trois gènes différents et plus.